

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

10.06.2004

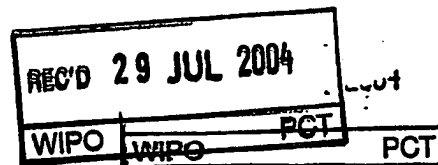
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年 6月11日
Date of Application:

出願番号 特願2003-166931
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP 2003-166931]

出願人 株式会社奈良機械製作所
Applicant(s):

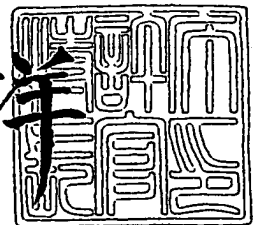


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 7月14日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川 洋



【書類名】 特許願
【整理番号】 M-114721
【提出日】 平成15年 6月11日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C23C 14/28
【発明の名称】 薬物ナノ粒子、その粒子を使用した薬剤の製造方法および薬剤の製造装置
【請求項の数】 8
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都大田区城南島2丁目5番7号 株式会社 奈良機械製作所内
 【氏名】 永禮 三四郎
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都調布市上石原3-45-4
 【氏名】 仙名 保
【特許出願人】
 【識別番号】 000152181
 【氏名又は名称】 株式会社 奈良機械製作所
【代理人】
 【識別番号】 100078765
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 波多野 久
【選任した代理人】
 【識別番号】 100078802
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 関口 俊三
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 011899
 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 薬物ナノ粒子、その粒子を使用した薬剤の製造方法および薬剤の製造装置

【特許請求の範囲】

【請求項1】 薬物粉末の成形体にレーザー光を照射することにより薬物を微細化成分として放出せしめて得た薬物ナノ粒子であり、この薬物ナノ粒子の平均粒径が100nm以下であることを特徴とする薬物ナノ粒子。

【請求項2】 前記薬物が有機物であることを特徴とする請求項1記載の薬物ナノ粒子。

【請求項3】 減圧不活性ガス雰囲気において、固形薬物成分からなるターゲットにレーザー光を照射することにより該薬物成分の分子間結合を切断して薬物を微細化成分として放出する工程と、放出された該微細化成分から生成した平均粒径100nm以下のナノ粒子を賦形剤粒子表面に付着させる工程とを備えることを特徴とする薬剤の製造方法。

【請求項4】 不活性雰囲気ガスの種類と圧力とを調整することにより、生成する薬物ナノ粒子の平均粒径を制御することを特徴とする請求項3記載の薬剤の製造方法。

【請求項5】 薬物粉末をその融点未満の温度に加熱すると同時に加圧して固形状のターゲットを調製することを特徴とする請求項3記載の薬剤の製造方法。

【請求項6】 薬物粉末をその融点直下の温度に加熱すると同時に加圧して薬物粉末を部分的に熔融せしめた後に急冷凝固せしめて固形状のターゲットを調製することを特徴とする請求項3記載の薬剤の製造方法。

【請求項7】 薬物粉末の成形体から成るターゲットと、このターゲットにレーザー光を照射することにより薬物成分の分子間結合を切断し、薬物を微細化成分として放出するレーザー発信装置と、放出された該微細化成分から生成した平均粒径100nm以下のナノ粒子を賦形剤粒子表面に付着させる薬剤容器と、上記ターゲットおよび薬剤容器を収容する真空容器とを備えることを特徴とする薬剤製造装置。

【請求項 8】 前記微細化成分から生成したナノ粒子を付着させる賦形剤粒子に振動を付加して流動化させる振動装置をさらに装備したことを特徴とする請求項 7 記載の薬剤製造装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は薬物ナノ粒子、その粒子を使用した薬剤の製造方法および薬剤製造装置に係り、特に医薬物、農薬、化成肥料等に用いた場合に、生物学的利用能（バイオアベイラビリティ）および純度が高く、取扱い性も良好であり、かつ簡単な工程により効率よく製造できる薬物ナノ粒子、その粒子を使用した薬剤の製造方法および薬剤製造装置に関する。

【0002】

【従来の技術】

従来から、医薬品、農薬、化成肥料等においては、薬物原体（薬物自体）がそのまま使用されることは極めて少なく、使用目的に応じて粒径が調整されたり、他の添加剤と複合化されたりして製剤化して初めて生体等に投与される。特に、医薬物の製剤分野においては、薬物原体の生体内での生物学的利用能を高めて治療効果を増強し、生体への投与量を低減して副作用を抑制することが要求されている。

【0003】

また、医薬物分野においては、薬物原体の薬理活性作用を損なわないように、その安定性、溶解性、溶出速度、濡れ性、分散性、流動性、充填性、圧縮成形性等の物理化学的特性を調整するために、薬物粉末等を他の賦形剤や担体と複合化して製剤化することも従来から広く実施されている。

【0004】

このように製剤分野において、薬物原体の生物学的利用能を向上させるために、大きな衝撃圧縮力や剪断応力を薬物原体に作用させる機械衝撃式微粉碎装置や摩砕装置を使用して、薬物原体を長時間にわたり粉碎してその粒子径を低減したり、粒子組織の結晶性を低下せしめたりする方法が採用されている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、上記従来の機械的な微粉碎装置や摩砕装置を長時間使用して得られる薬物粉末の平均粒径は最小でも $0.3\ \mu\text{m}$ ($300\ \text{nm}$) 程度で限界があった。そのため、特に微細な薬物粉末での投与を必要とする生体内の疾病箇所での生物学的利用能が未だに低いという問題点があった。

【0006】

また、大きな衝撃圧縮力や剪断応力を薬物原体に作用させる機械衝撃式微粉碎装置や摩砕装置を長時間使用して薬物原体を粉碎しているために、微粉碎時に生じる熱エネルギーが過大になり、薬物原体そのものが熱変性し類縁物質に変化してしまう結果、純度が低下し薬物原体の薬理作用が低下する上に、場合によっては副生する類縁物質による副作用等の悪影響が増大する恐れもある。特に、薬物原体が、熱変性し易い有機物である場合には、長時間の粉碎処理は不可能であり、ナノサイズの有機物薬物原体は得られにくい問題点があった。

【0007】

さらに、長時間の粉碎・摩砕処理により、粉碎容器からのコンタミネーションも問題となり、解決すべき技術上の課題となる。また、薬物原体の粒子径を、その平均粒径が $100\ \text{nm}$ 以下であるようにナノサイズに極微細化することによって粒子が飛散し易くなって充填性が低下したり、また周囲の分子を再び引き寄せて凝集し易くなって取扱い性も低下したりしてハンドリング上の問題も新たに提起される恐れがある。

【0008】

本発明は、上記従来の問題点を解決するためになされたものであり、特に医薬品、農薬、化成肥料等に用いた場合に、生物学的な利用能および純度が高く、取扱い性も良好であり、かつ簡単な工程により効率よく製造できる薬物ナノ粒子、その粒子を使用した薬剤の製造方法および薬剤製造装置を提供することを目的とする。

【0009】

【課題を解決するための手段】

上記目的を達成するために、本発明者は種々の微粉碎方法を検討し、各粉碎方法およびその操作条件が粉体特性に及ぼす影響を比較検討した。その結果、薬物原体を固形化したターゲットに紫外線パルスレーザーを照射し薬物成分の分子間結合を切るパルスレーザー蒸着法（PLD法：Pulsed Laser Deposition法）を採用することにより、温度上昇を抑制しつつ熱変性し易い有機物の薬物であっても、平均粒径が10 nmから100 nmとなるように超微細な粒子を生成することが可能になり、生物学的利用能が飛躍的に高められた薬物ナノ粒子が効率的に得られるという知見を得た。

【0010】

また、得られた薬物ナノ粒子をその場で直接的に他の賦形剤粒子（担体粒子）表面に連続的に付着させることにより、複合化した薬剤粒子を一段階の処理で効率的に製造することが可能になり、また薬物ナノ粒子を安定的に取り扱うことも可能になるという知見も得られた。本発明は上記知見に基づいて完成されたものである。

【0011】

すなわち、本発明に係る薬物ナノ粒子は、薬物粉末の成形体にレーザー光を照射することにより薬物を分子、クラスターレベルの微細化成分として放出せしめて得た薬物ナノ粒子であり、この薬物ナノ粒子の平均粒径が100 nm以下であることを特徴とする。

【0012】

本発明では薬物原体の微細化手段としてPLD法を用いているため、従来の機械的な粉碎装置では到底得られない100 nm以下、好ましくは30 nm以下の平均粒径を有するナノ粒子が実現し、薬物の生物学的利用能を飛躍的に向上させることができる。

【0013】

また、PLD法によれば、温度上昇を抑制することができるために、特に薬物が有機物である場合においても熱変性や分解が生じることが少なく、製品純度が高い薬物ナノ粒子が得られる。

【0014】

さらに医薬品分野において、薬物をナノサイズにすることによって病変部位のみに選択的に薬物を投与できるため、薬物の効果の向上や副作用の抑制など、薬物伝送（ドラッグデリバリー）における新たな改善効果も期待できる。例えば、生体の正常細胞と癌細胞とにおいては、細胞膜での薬物の浸透性および透過性が薬物の粒径に対応して異なることが知られている。そこで癌細胞のみに浸透する微細粒径の薬物を投与することにより、当該薬物を癌細胞のみに集中的に供給でき、生物学的利用能を飛躍的に向上させることが可能になると共に、薬物の投与量（服用量）を大幅に低減できるため、副作用を効果的に抑制することができる。

【0015】

ここで、本発明における薬物ナノ粒子の平均粒径は、以下のような方法で測定される。すなわち、銅メッシュにコロジオン膜を付着させたマイクログリッド上にPLD法によって蒸着された粒子群の透過型電子顕微鏡（TEM）写真を画像解析し、任意の10個の粒子について、その各粒子に外接する正円の直径を測定し、それらの直径の平均値を薬物ナノ粒子の平均粒径とした。

【0016】

また、上記本発明の薬物ナノ粒子において、前記レーザー光を照射されることにより変質し、薬物の類縁物質に変化した薬物の全薬物重量に対する割合は少なければ少ないほど好ましい。

【0017】

上記類縁物質に変化した薬物の割合が大きくなるほど製剤の純度が低下する上に、類縁物質による副作用等の弊害が顕著になる場合があり、好ましくない。

【0018】

そもそも前記のように、PLD法によれば、従来の機械衝撃式粉碎法と比較して処理時の温度上昇を抑制することができるために、薬物が有機物である場合においても熱変性や分解が生じることが極めて少なく、純度が高い薬物ナノ粒子が得られる。

【0019】

上記類縁物質に変化した薬物ナノ粒子の有無は、例えば原料薬物粉末およびP

LD法によってガラス基板上に蒸着堆積させた薬物薄膜をアセトンに溶解させたそれぞれの試料について核磁気共鳴（NMR）スペクトルを求め、上記PLD法による処理前後における両スペクトルを対比し、処理後のスペクトルにおいて薬物の分解によって生じた類縁物質に相当する新たなピークが観察されるか否かによって判断することができる。

【0020】

なお本発明において、薬物とは所定の薬理効果を有する物質を示し、薬剤とはその薬物を賦形剤などと複合化した製品を示すものとする。

【0021】

本発明に係る薬剤の製造方法は、減圧不活性ガス雰囲気において、薬物成分から成るターゲットにレーザー光を照射することにより該薬物成分の分子間結合を切断して、微細化成分として放出する工程と、放出された該微細化成分から生成した平均粒径100nm以下のナノ粒子を賦形剤粒子表面に付着堆積させる工程とを備えることを特徴とする。

【0022】

上記薬物成分を微細化成分として放出する工程と微細化成分からナノ粒子を生成する工程においては、該粒子の平均粒子径を制御するために、雰囲気圧が1～1000Pa程度の減圧不活性ガス雰囲気中で実施することが好ましい。不活性雰囲気ガスとしては窒素、アルゴン、キセノン、ヘリウムガス等が用いられる。

【0023】

上記賦形剤粒子としては、生体に対して無害性・不活性（薬理活性がないこと）であり、化学的、物理的に安定であれば、特に限定されないが、例えば乳糖、グルコース、デキストリンやコーンスターチなどの賦形剤が好適に使用できる。

【0024】

また上記薬剤の製造方法によれば、調製した薬物ナノ粒子を直接賦形剤にコーティングすることによって複合化した薬剤としているため、ナノ粒子の飛散や再凝集が効果的に阻止でき、ナノ粒子のハンドリング性の問題を解決することができる。

【0025】

さらに上記薬剤の製造方法において、前記薬物粉末を成形して固形状のターゲットを調製するには、金型成形法のように金型に充填した薬物粉末に単に加圧力のみを作用させて成形体を調製することも可能である。しかしながら、ある種の薬物粉末では加圧成形しただけでは十分な構造強度が得られず、成形体を金型から取り出す際に割れ（キャッピング）を発生することもある。

【0026】

このような割れを防止するためには、薬物粉末をその融点未満の温度に加熱すると同時に加圧するというホットプレス法を使用して固形状のターゲットを調製することも効果的である。または、薬物粉末をその融点直下の温度に加熱すると同時に加圧して薬物粉末を部分的に溶融せしめた後に急冷凝固せしめて固形状のターゲットを調製するという溶融急冷法を使用して成形することも効果的である。

【0027】

上記薬剤の製造方法によれば、薬物の微細化成分がターゲットから放出され、その微細化成分から生成したナノ粒子が賦形剤粒子表面に直接的に付着堆積され、該ナノ粒子と賦形剤粒子とが複合化した薬剤が1段階の処理操作によって効率的に製造される。

【0028】

また、本発明に係る薬剤製造装置は、薬物粉末の成形体から成るターゲットと、このターゲットにレーザー光を照射することにより薬物成分の分子間結合を切断し、薬物の微細化成分として放出するレーザー発信装置と、放出された該微細化成分から生成した平均粒径100nm以下のナノ粒子を賦形剤粒子表面に付着させる薬剤容器と、上記ターゲットおよび薬剤容器を収容する真空容器とを備えることを特徴とする。

【0029】

ターゲットに照射するレーザー光としては、エネルギー密度が高い紫外線パルスレーザー光が好適である。レーザー照射条件として、レーザー光の波長は短波長ほど照射エネルギーが大であり、単位時間あたりに放出する微細化成分を増加させることができるが、266nm～1064nmの範囲が好適である。また、

レーザー出力は大きい方がより効率的に微細化成分を放出できるが、過度に出力を高めると、類縁物質が発生して、薬剤の純度が低下する可能性がある。しかしながら、このレーザー出力が $50 \text{ mJ/pulse} \sim 120 \text{ mJ/pulse}$ の範囲内である場合においては、類縁物質が発生しないことが確認されている。

【0030】

この紫外線パルスレーザー光を固体ターゲットに照射することにより、ターゲットを構成する薬物成分の分子間結合が切断されて分子、クラスターレベルの大きさ（粒子）に微細化され、光化学的に励起され放出されたこの微細化薬物成分は、ターゲットに対向して配置された賦形剤粒子または基板の表面に到達するまでの間に、雰囲気ガスの分子や他の薬物微細化成分と衝突して、また該賦形剤粒子または基板の表面に衝突して、（薬物微細化成分同士が凝集して）平均粒径が 100 nm 以下のナノ粒子となって該表面に付着・堆積し、薬物ナノ粒子が賦形剤粒子に複合化した薬剤が調製される。

【0031】

前記のように、薬物ナノ粒子の平均粒径を 100 nm 以下に調整するために、真空容器（真空チャンバー）中の雰囲気圧は $1 \sim 1000 \text{ Pa}$ 程度の減圧不活性ガス雰囲気とすることが好ましい。雰囲気ガスとしては特に窒素ガスが好ましい。

【0032】


上記雰囲気圧が高いほど薬物ナノ粒子の粒径が大きくなる傾向があり、このように雰囲気圧を適宜調整することにより、PLD法によって生成する薬物ナノ粒子の平均粒径を的確に制御することができる。

【0033】

上記薬剤の製造装置によれば、PLD処理を真空容器内で実施しているために、従来の粉碎容器を使用した機械的粉碎装置と比較してコンタミネーションの問題が解消できる。

【0034】

また、特にPLD法では、薬物の成形体である固体ターゲットに紫外線レーザーを照射し、ターゲットを構成する薬物成分の分子間結合を切る方式を採用し、



光化学的に励起された微細化薬物成分を放出させているため、温度上昇が抑制され熱変性しやすい有機物の微細化も可能であり、品質が安定した有機材料から成る薬物ナノ粒子をも容易に生成することができる。

【0035】

また粒子状の賦形剤表面全体に薬物ナノ粒子が付着するようにして複合化物としての薬剤粒子を製造する場合において、賦形剤粒子群を静置した状態でターゲットに対向配置してPLD操作を実施しても、薬物ナノ粒子は賦形剤粒子のターゲット側表面を中心に付着形成されるだけであり、賦形剤粒子群の全表面に均一に成膜することが困難である。

【0036】

そこで、例えば顆粒状の乳糖、グルコース、デキストリンやコーンスターチなどを賦形剤として、その表面に薬物ナノ粒子を付着せしめ、密集した皮膜状の薄層を形成して複合粒子を製造する場合においては、賦形剤粒子群等に連続的または間歇的に振動を負荷し流動化させる振動装置をさらに装備した薬剤製造装置とすることが望ましい。

【0037】

上記振動装置により賦形剤粒子群に連続的または間歇的に振動を付与することにより、基材粒子が流動化して向きが変わるため、各賦形剤粒子表面全体に薬物ナノ粒子の薄層を均一に付着形成することが可能になる。

【0038】

上記の薬剤製造装置によれば、PLD処理を真空容器内で実施しているために、従来の粉碎容器を使用した機械的粉碎装置と比較してコンタミネーションの問題が解消できる。

【0039】

また、従来の微細化粒子と賦形剤粒子との複合化処理では、粒子の微細化工程と、賦形剤粒子への複合化工程とが別工程として分離されており、各工程間の原料や処理物の移送途中でコンタミネーションが生じたり、製造工程が煩雑になる問題があった。

【0040】

しかるに、上記の薬剤製造装置によれば、真空容器内において所定の薬物成分から成るターゲットにレーザー光を照射することにより薬物成分を微細化し、引き続きこの微細化成分から生成した薬物ナノ粒子を直接的に賦形剤粒子表面上に付着させているため、微細な薬物ナノ粒子の薄層が賦形剤粒子表面上に付着形成した複合材としての薬剤を1段階のみのPLD操作によって極めて容易に製造することができる。

【0041】

本発明に係る薬物ナノ粒子、その粒子を使用した薬剤の製造方法および薬剤の製造装置によれば、PLD法により、薬物の成形体である固体ターゲットに紫外線レーザーを照射し、ターゲットを構成する薬物成分の分子間結合を切る方式を採用し、光化学的に励起された微細化薬物成分を放出させて該成分からナノ粒子を生成しているため、生物学的利用能が飛躍的に向上したナノサイズの薬物粒子を調製することが可能になる。また、PLD法によれば、レーザー光を照射しても、温度上昇が抑制され、熱変性しやすい有機物の微細化も可能であり、品質が安定した有機材料から成る薬物ナノ粒子をも容易に生成することができる。

【0042】

【発明の実施の形態】

次に、本発明に係る薬物ナノ粒子、その粒子を使用した薬剤の製造方法および薬剤製造装置の実施形態について、以下の実施例を参照してより具体的に説明する。

【0043】

【出発原料】

まず各実施例で使用する薬品原料（出発原料）を下記のとおり用意した。

【0044】

すなわち、抗てんかん薬としてのフェニトイン（以下「PT」と略記する；和光純薬工業製）粉末と、解熱鎮痛薬・抗炎症薬としてのγ-インドメタシン（以下「IM」と略記する；Sigma Chemical社製）粉末と、解熱鎮痛薬としてのエテンズアミド（以下「EZ」と略記する；Aldrich社製）粉末と、解熱鎮痛薬・抗炎症薬としてのイブプロフェン（以下「IB」と略記する；東京化成工業製）

粉末との4種類の薬物粉末を実施例1～4用の出発原料として用意して実験を行った。

【0045】

[パルスレーザー蒸着 (PLD) 用ターゲットの調製]

上記4種類の各薬物粉末を2gずつ秤量し、内径が30mmである成形用ダイスにそれぞれ充填した。次に、油圧プレス（森試験機製作所製）を用いて55.5MPaの加圧力で3分間加圧し成形体とした。ここで加圧力のみを作用させて形成した実施例1および2用のPT成形体およびIM成形体については、成形型から抜き出す際に、いわゆるキャッピングという全面割れが発生しターゲットとしての構造強度が不十分であることが判明した。そこで、成形性を改善するために、表1に示すように、成形時に加圧力を作用させると同時に、薬物の融点未満の温度に加熱するホットプレス法を採用し構造強度を高めたターゲットを調製した。各実施例における薬物粉末のプレスの条件と融点とを下記の表1に示す。

【0046】

【表1】

試料 No.	薬物名	ホットプレス条件		融点 (°C)
		加圧力(MPa)	加熱温度(°C)	
実施例 1	PT (フェニトイン)	55.5	200	298
実施例 2	IM (γ-インドメタシン)	55.5	80	155, 162
実施例 3	EZ (エテンズアミド)	55.5	—	132
実施例 4	IB (イブプロフェン)	55.5	—	75

【0047】

上記表1に示す結果から明らかなように、融点が比較的に高く緻密化しにくい薬物粉末の場合には、薬物粉末をその融点未満の温度に加熱すると同時に加圧するというホットプレス法を採用することにより、充分緻密で構造強度が高い固形状のターゲットを調製することが可能であった。

【0048】

[パルスレーザー蒸着 (PLD)]

① 薬物ナノ粒子の生成

上記のように調製した各実施例用のターゲットを図1に示すような薬剤製造装置1内に装填してPLD操作を実施することにより、マイクログリッドに薬物ナノ粒子を付着させた。上記マイクログリッドは、銅メッシュ材にコロジオン膜を付着させたものである。

【0049】

図1に示す本実施例に係る薬剤製造装置（パルスレーザー蒸着装置）1は、薬物粉末の成形体から成るターゲット2と、このターゲット2にパルスレーザー光3を照射することにより薬物成分の分子間結合を切断し、薬物の微細化成分として放出するレーザー発信装置4と、放出された該微細化成分から生成した平均粒径100nm以下の薬物ナノ粒子7を賦形剤粒子10表面に付着させる薬剤容器5と、上記ターゲット2および薬剤容器5を収容する真空容器6とを備えて構成される。さらに、この薬剤製造装置1には、前記薬物ナノ粒子7を付着させる賦形剤粒子10に振動を付加して流動化させる振動装置8がさらに装備されている。

【0050】

上記薬剤製造装置1に付設したレーザー発振装置（H-114005）4を使用してPLD操作を実施した。照射するレーザー光としてNd:YAGレーザーの第四高調波（波長266nm, パルス周波数10Hz, パルス幅6-8nm）を使用した。レーザー出力は50mJ/pulseから120mJ/pulseまでの範囲で変化させた。レーザーの照射時間（処理時間）は1時間として実験を行った。

【0051】

また、真空容器（真空チャンバー）6内に封入した雰囲気ガスは窒素とし、その雰囲気圧は1Paから1000Paまで変化させた。

【0052】

こうしてマイクログリッドに付着させた薬物ナノ粒子の状態を、透過型電子顕微鏡（TEM:TECNAL F20;PHILLIPS社製）を用いて観察し、生成した各薬剤ナノ粒子の平均粒径を測定した。その結果、実施例1～4における各薬剤ナノ粒子の平均粒径は15～20nmの範囲であった。

【0053】

図2 (A), (B) は実施例1で調製したPTナノ粒子の構造を示すTEM写真であり、観察対象位置と観察倍率を変えて示す組織構造図である。図2 (A), (B) に示すように、実施例1ではマイクログリッド表面に連鎖状に付着した平均粒径が15 nmの超微細なPTナノ粒子が得られており、薬物ナノ粒子を効率的に製造できることが判明した。

【0054】

図3 (A), (B) は実施例2で調製したIMナノ粒子の構造を示すTEM写真であり、観察対象位置と観察倍率を変えて示す組織構造図である。図3 (A), (B) に示すように、実施例2ではマイクログリッド表面に連鎖状に付着した平均粒径が18 nmの超微細なIMナノ粒子が得られており、薬物ナノ粒子を効率的に製造できることが判明した。

【0055】


また、各実施例1～4においてPLD処理によって調製した各薬物ナノ粒子について、レーザー光照射による熱変性や分解の有無を調査するために、別途ガラス基盤上に付着堆積させた薬物ナノ粒子をアセトン (Acetone-d₆; Aldrich社製) に溶解した試料を核磁気共鳴 (NMR) スペクトル分析装置 (¹H-NMR: Varian NMR Spectrometer System; 300 MHz) にて測定した。同様にPLD処理前の出発材料段階の薬物原料粉末についても、同様にNMRスペクトル分析を実施し、PLD処理後において分解や熱変性による新たなピークが形成されているか否かを比較観察した。

【0056】

その結果、各実施例1～4に係る各薬物ナノ粒子について、PLD処理後において分解や熱変性による新たなピークは観察されなかった。

【0057】

図4 (A), (B) ～図6 (A), (B) はそれぞれ実施例1～3に係る各薬物ナノ粒子について、PLD処理前後におけるNMRスペクトルを示すグラフである。図5 (A), (B) に示す実施例2のIMナノ粒子および図6 (A), (B) に示す実施例3のEZナノ粒子では、PLD処理前後のNMRスペクトルが



同一であった。

【0058】

一方、図4 (A), (B) に示す実施例1のPTナノ粒子においては、ピークの位置がやや変移しているが、類縁物質に起因する新たなピークがないことから、NMR装置の精度と勘案して、レーザー照射に伴って類縁物質が生じたとしても、その生成量はいずれも本装置の規定検出限界以下であることが判明した。

【0059】

② 複合粒子の調製

上記のように調製した各実施例用のターゲットを図1に示すような薬剤製造装置1内に充填してPLD操作を実施することにより、賦形剤粒子の表面に直接薬物ナノ粒子を付着させた。

【0060】

具体的には、薬物のターゲット2としてPT製ターゲットを用いる一方、賦形剤粒子として平均粒径5 μm の乳糖を用いた。照射するレーザー光としてNd:YAGレーザーの第四高調波を使用し、レーザー出力は80 mJ/pulse、レーザーの照射時間(処理時間)は1時間として実験を行った。

【0061】

実験中、レーザー照射を1分50秒間実施した後に10秒間振動装置8を稼働せしめるという時間配分で、賦形剤粒子10に間歇的に振動を付加して流動化させた。また、真空容器(真空チャンバー)6内に封入した雰囲気ガスは窒素とし、その雰囲気圧は1000 Paで行ったところ、図7に示すように、乳糖粒子の表面にPTナノ粒子が密集した厚さ0.1~0.4 μm の皮膜状の薄層が付着形成された複合粒子が得られた。

【0062】

【発明の効果】

以上説明のとおり、本発明に係る薬物ナノ粒子、その粒子を使用した薬剤の製造方法および薬剤の製造装置によれば、PLD法により、薬物の成形体である固体ターゲットに紫外線レーザーを照射し、ターゲットを構成する薬物成分の分子間結合を切る方式を採用し、光化学的に励起された微細化薬物成分を放出させて

該成分からナノ粒子を生成しているため、生物学的利用能が飛躍的に向上したナノサイズの薬物粒子を調製することが可能になる。また、PLD法によれば、レーザー光を照射しても、温度上昇が抑制され熱変性しやすい有機物の微細化も可能であり、品質が安定した有機材料から成る薬物ナノ粒子をも容易に生成することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明に係る薬物ナノ粒子を使用した薬剤を製造するための方法および装置の一実施例の構成を示す断面図。

【図2】

(A), (B) は実施例1で調製した薬物 (PT) ナノ粒子の構造を示すTEM写真であり、観察対象位置と観察倍率を変えて示す組織構造図。

【図3】

(A), (B) は実施例2で調製した薬物 (IM) ナノ粒子の構造を示すTEM写真であり、観察対象位置と観察倍率を変えて示す組織構造図。

【図4】

(A), (B) は実施例1に係る薬物 (PT) ナノ粒子について、それぞれPLD処理前後におけるNMRスペクトルを示すグラフ。

【図5】

(A), (B) は実施例2に係る薬物 (IM) ナノ粒子について、それぞれPLD処理前後におけるNMRスペクトルを示すグラフ。

【図6】

(A), (B) は実施例3に係る薬物 (EZ) ナノ粒子について、それぞれPLD処理前後におけるNMRスペクトルを示すグラフ。

【図7】

賦形剤としての乳糖粒子の表面に薬物 (PT) ナノ粒子が密集した皮膜状の薄層が付着形成された複合粒子の構造を示すTEM写真。

【符号の説明】

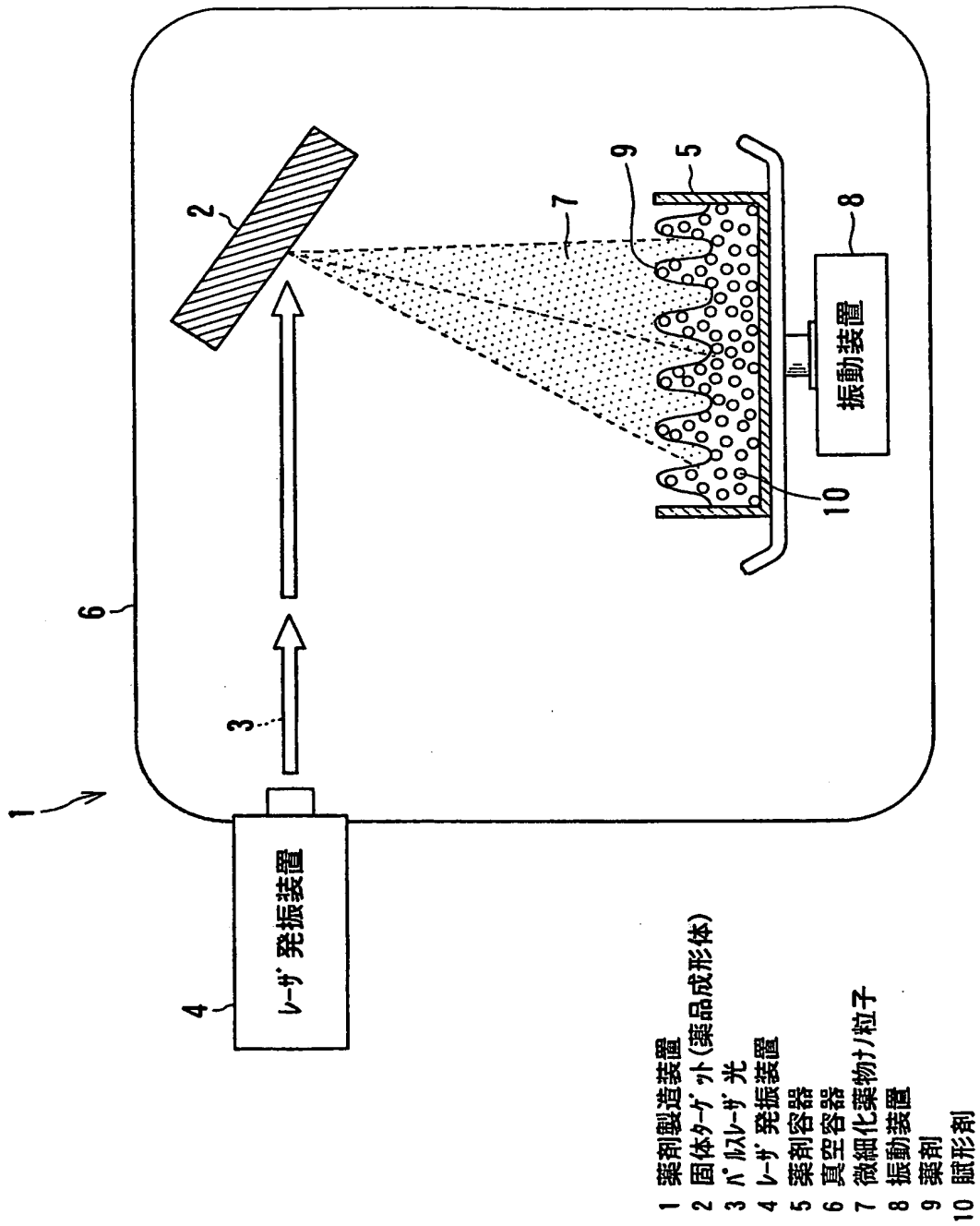
- 1 薬剤製造装置 (パルスレーザー蒸着装置)



- 2 ターゲット (薬物成形体)
- 3 パルスレーザー光
- 4 レーザー発信装置
- 5 薬剤容器
- 6 真空容器
- 7 薬物ナノ粒子
- 8 振動装置
- 9 薬剤
- 10 賦形剤粒子

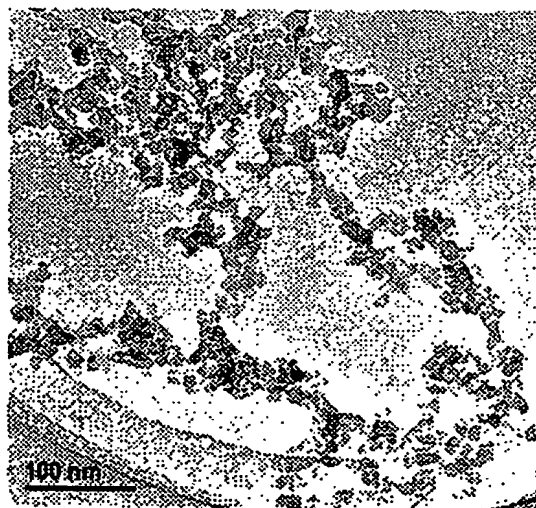
【書類名】 図面

【図1】



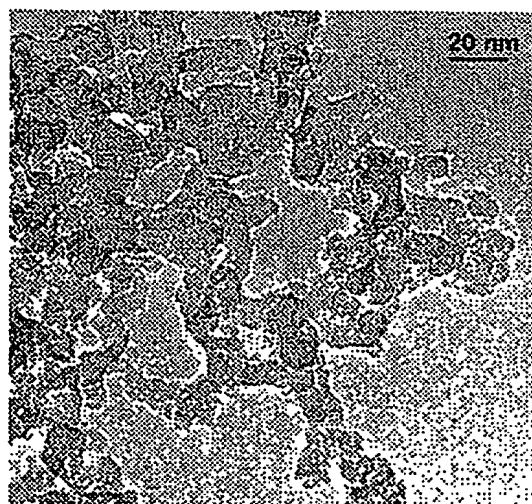
【図 2】

実施例1 PTナノ粒子



100nm

(A)

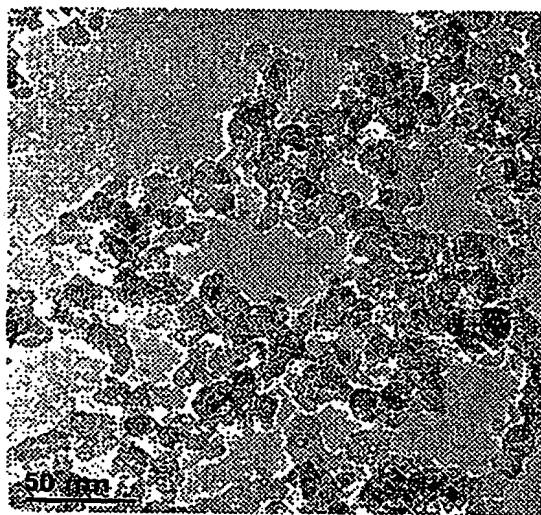


20nm

(B)

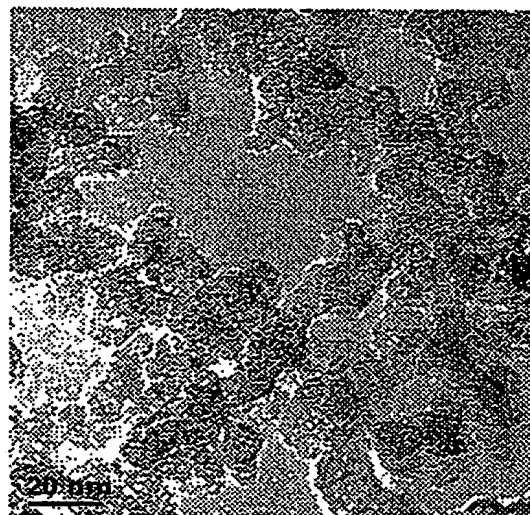
【図 3】

実施例2 IMナノ粒子



50nm

(A)

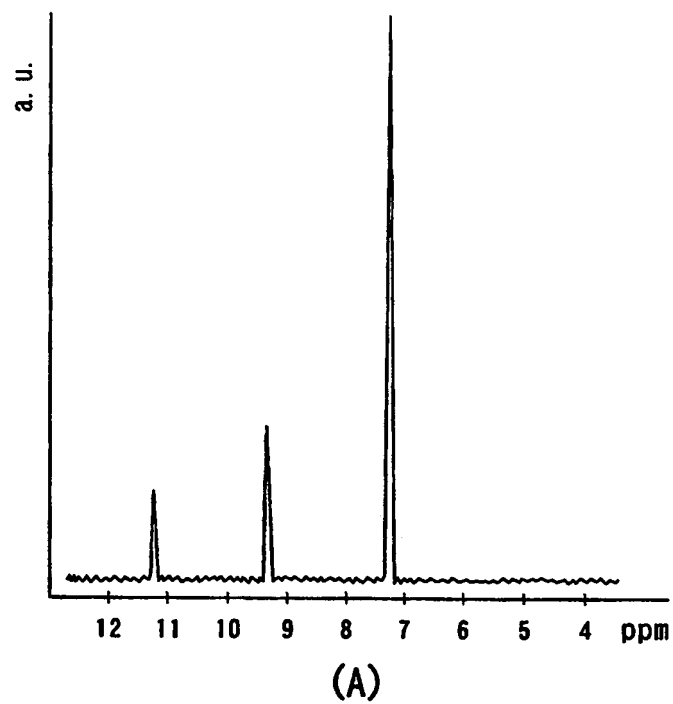


20nm

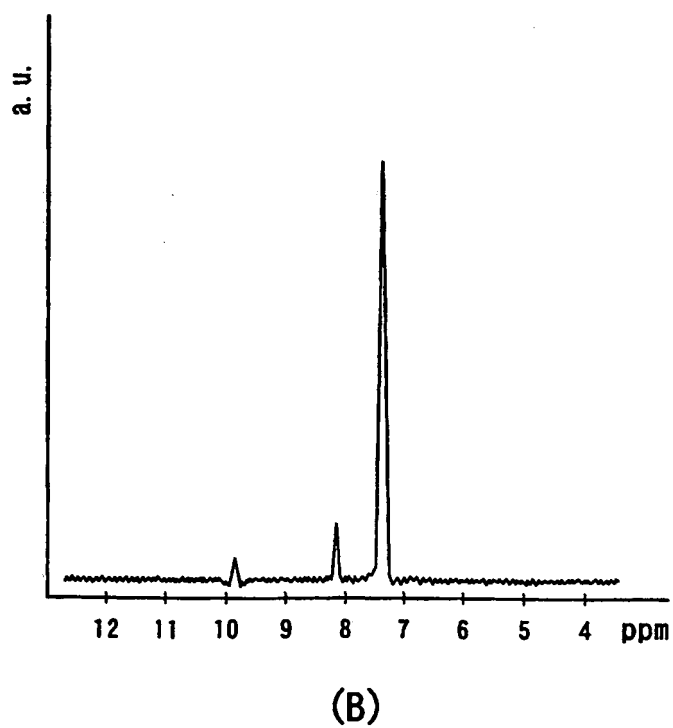
(B)

【図4】

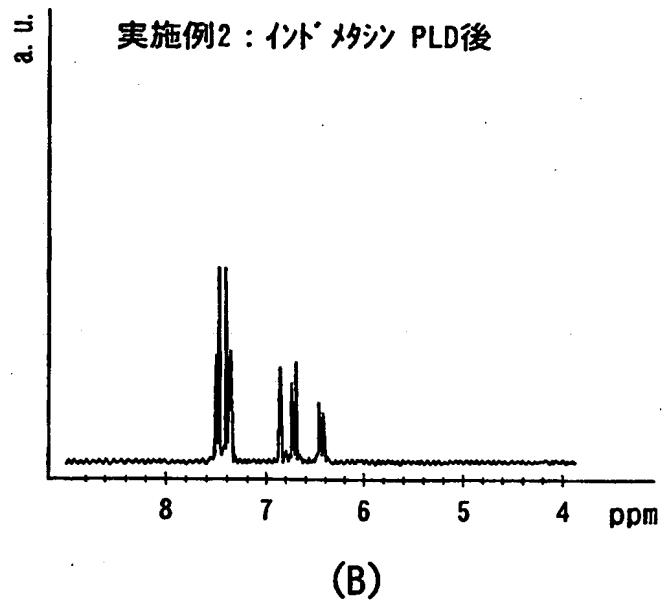
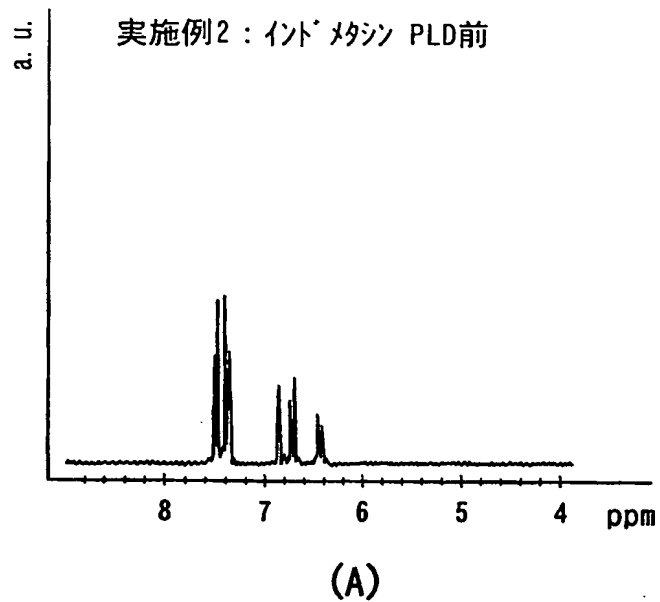
実施例1: フェニチン PLD前



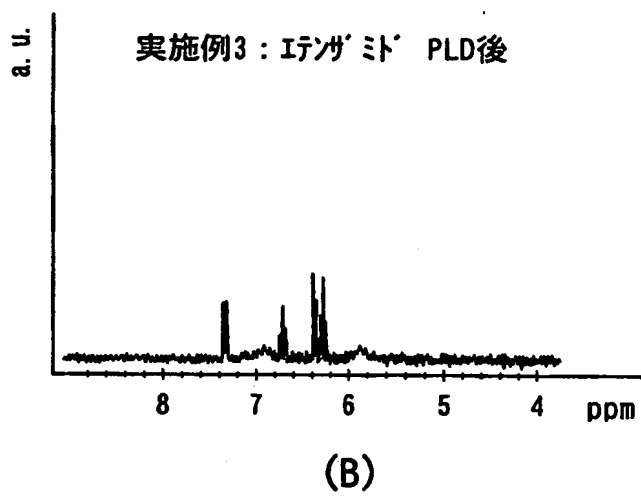
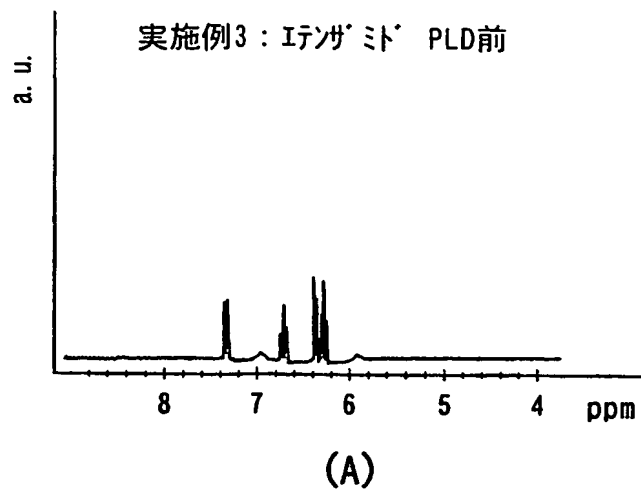
実施例1: フェニチン PLD後



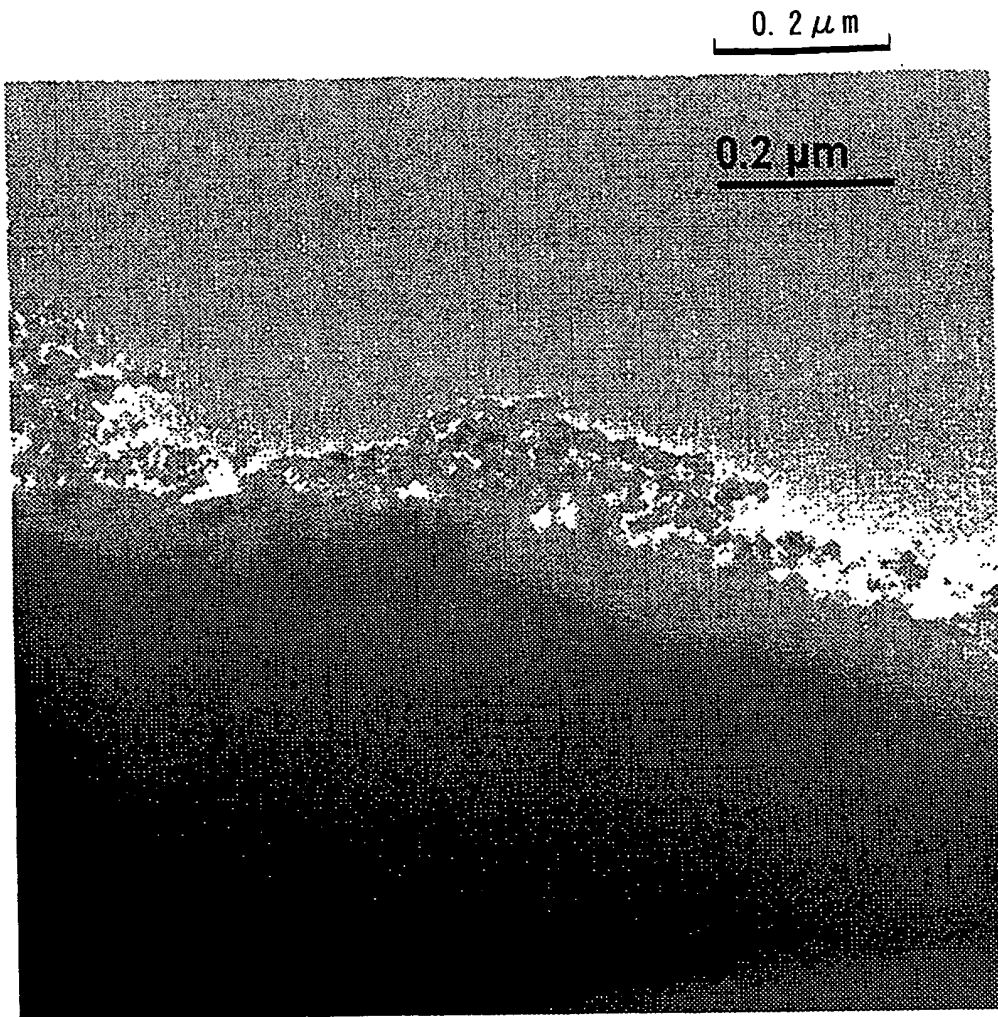
【図 5】



【図6】



【図7】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 医薬物、農薬、化成肥料等に用いた場合に、生物学的利用能および純度が高く、取扱い性も良好であり、かつ簡単な工程により効率よく製造できる薬物ナノ粒子、その粒子を使用した薬剤の製造方法および薬剤製造装置を提供する。

【解決手段】 薬物粉末の成形体 2 にレーザー光 3 を照射することにより薬物を微細化成分として放出せしめて得た薬物ナノ粒子 7 であり、この薬物ナノ粒子 7 の平均粒径が 100 nm 以下であることを特徴とする薬物ナノ粒子 7 である。

【選択図】 図 1

特願 2 0 0 3 - 1 6 6 9 3 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 1 5 2 1 8 1]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 3 0 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都大田区城南島 2 丁目 5 番 7 号

氏 名

株式会社奈良機械製作所